

# Studies on the constituents of *Salvia miltiorrhiza* Bunge structural elucidation of new biologically active natural products

著者	Haro Ginda
内容記述	Thesis (Ph.D. in Science)--University of Tsukuba, (A), no. 985, 1992.3.25
発行年	1992
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2241/5220">http://hdl.handle.net/2241/5220</a>

氏 名(本 籍)	ハロ ギンダ (インドネシア)			
学 位 の 種 類	博 士 (理 学)			
学 位 記 番 号	博 甲 第 985 号			
学位授与年月日	平成 4 年 3 月 25 日			
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 1 項該当			
審 査 研 究 科	化 学 研 究 科			
学位論文題目	Studies on the Constituents of <i>Salvia miltiorrhiza</i> Bunge, Structural Elucidation of New Biologically Active Natural Products (丹参に含まれる生理活性新規化合物の構造研究)			
主 査	筑波大学教授	理学博士	柿 澤	寛
副 査	筑波大学教授	理学博士	安 藤	亘
副 査	筑波大学教授	工学博士	古 川	尚 道
副 査	筑波大学教授	工学博士	細 見	彰

## 論 文 の 要 旨

丹参はシソ科の植物 *Salvia miltiorrhiza* Bunge の根を乾燥したものであり中国の民間薬として古来から広く利用されている。この漢方薬の成分について古くから広範な研究がなされ、多数の成分の化学構造が明かにされている。しかしこれら単離されている成分の生理作用からだけでは元の漢方薬の示す薬効を十分に説明できず、研究に用いられている丹参は採集した植物を長時間直射日光などにさらして製造しているため二次的な変化を受けている可能性があり、また本来の成分が分解し消失してしまっている可能性もある。著者は上記物質の前駆体に相当する物質および新規の活性物質を求めて新鮮な *S. miltiorrhiza* の根について、制癌性を指標にして研究を行っている。

第一章では新規物質 norsalvioxide, salviolone, および miltipolone の単離・構造決定について述べている。中国大連で採集され、直ちにメタノールで抽出した丹参の粗抽出エキスから 3 種類の新物質を得た。これらの物質はいずれもメラノーマ培養細胞に対して細胞毒性を示していたが、特に miltipolone は極めて強い活性  $0.003 \mu\text{g/ml}$  を有していた。Norsalvioxide は高分解能質量スペクトルから  $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_2$  の分子式が与えられ、特異なジテルペンであることを示していた。赤外線スペクトルは  $3500-3100\text{cm}^{-1}$  に水酸基の存在を示し、またカルボニル基は存在していなかった。 $^{13}\text{C}$  スペクトル及び UV スペクトルからフェノールグループの存在が明らかになり、さらに  $^1\text{H}-^1\text{H}$  および  $^{13}\text{C}-^1\text{H}$  COSY スペクトルから水素原子と炭素原子の結合様式が解明され、また COLOC スペクトルで 2 箇の脂肪族メチル基が同一の四級炭素原子に結合していることが見いだされ、架橋エーテル原子団を有する norsalvioxide の構造が決定した。

Salviolone ( $C_{18}H_{26}O_2$ ) もまたノルジテルペンであり、 $1630\text{cm}^{-1}$ という著しい低波数の赤外吸収および高磁場 (179.9ppm) のシグナルから高度共役系に参与しているカルボニル基の存在、また低磁場 (7.95および8.05) プロトンシグナルから特殊な芳香族系官能基の存在などが分かった。高磁場側に現われるシグナルから  $\text{Ar-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CMe}_2\text{-}$  の原子団の存在が明になりベンゾトロポロン核を有する構造が解明された。

Miltipolone ( $C_{19}H_{24}O_3$ ) の赤外スペクトルは高度に水素結合した水酸基 ( $3300\text{cm}^{-1}$ )、また  $\delta 171.97$  および  $1620\text{cm}^{-1}$  に特殊なカルボニル基の存在を示唆していた。7本の低磁場シグナル ( $\delta 120\text{--}172$ ) が $^{13}\text{C}$ -NMRに現われ、2本のプロトンシグナル (7.28, 7.40ppm) および芳香族メチルシグナル (2.42) からトロポロングループが存在することが明かになり、また高磁場側のプロトンNMRシグナルがnorsalvioxideのそれとよく一致することなどから架橋エーテル原子団の存在が明かになり miltipolone の全構造が決定された。

第二章には丹参から新たに発見されたジテルペン誘導体, miltidol, secodialdehyde, abietatriene, および isomanool などの構造について記載されており、また第三章では上記丹参の成分およびシソ科植物のジテルペンの生合成について議論し, miltipolone が norsalvioxide および salviolone の生合成の重要な中間体であると述べている。

## 審 査 の 要 旨

漢方薬丹参の成分については広範に研究が成されているが、元の植物を太陽光にさらすなどした試料についてなされているため得られている物質はオリジナルの植物に含まれているものが変化してしまっている可能性もある。著者は新鮮な試料について成分研究を行い制癌作用の極めて高いジテルペン類を単離し、それらの化学構造を明かにしている。それらのうち二種類はトロポロン核を有する特異な構造を有していた。トロポロン核を有する天然物は今までモノテルペンおよびセスキテルペンに限られていたが、植物界にジテルペノイドトロポロンの存在が明かになったのは構造化学だけでなく生合成的にも重要な成果であると高く評価される。

よって、著者は博士（理学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。